

Rec'd PCT/PTO 25 APR 2005

153258  
PCT/JP 03/13627

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

24.10.03

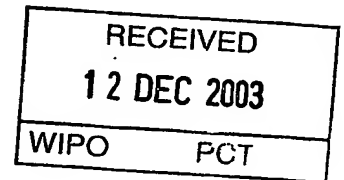
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年10月25日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-311284  
[ST. 10/C]: [JP 2002-311284]

出 願 人  
Applicant(s): 中外製薬株式会社

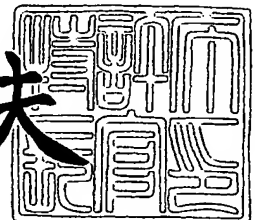


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3097917

【書類名】 特許願

【整理番号】 P14-F-2968

【提出日】 平成14年10月25日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/7048  
A61P 1/00  
A61P 43/00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 亀井 研志

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 須藤 宏和

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 尾崎 賢一

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県御殿場市駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会  
社内

【氏名】 進士 修

【発明者】

【住所又は居所】 東京都中央区京橋 2 丁目 1 番 9 号 中外製薬株式会社内

【氏名】 佐藤 秀樹

## 【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【電話番号】 03-3273-1139

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046961

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

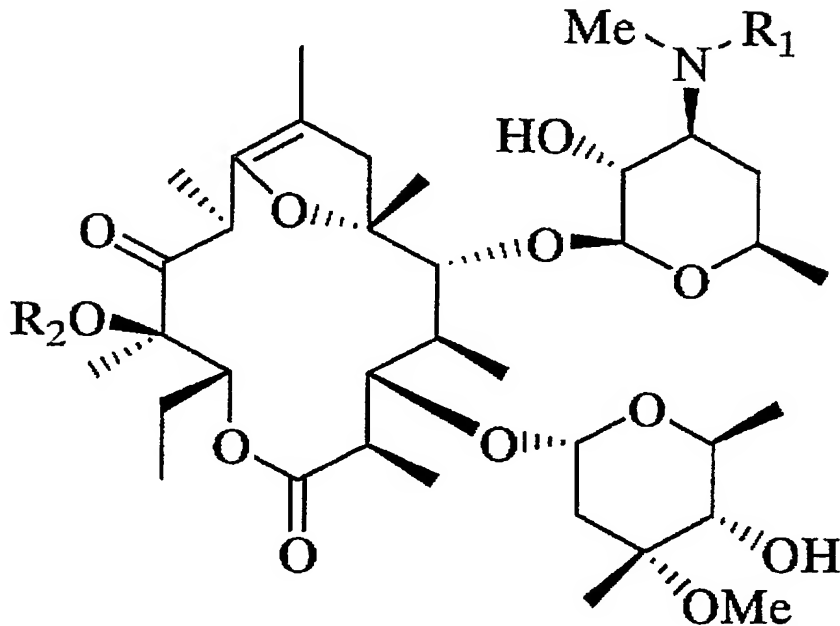
【書類名】 明細書

【発明の名称】 排便機能障害の治療及び／又は予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1) :

【化 1】



(式中、R<sub>1</sub> は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub> は低級アルキル基を示す。)

で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 2】 R<sub>1</sub> がイソプロピル基である、請求項 1 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 3】 R<sub>2</sub> がメチル基である、請求項 1 又は 2 に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 4】 排便機能障害が便秘である請求項 1 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 5】 排便機能障害がモルヒネ等の鎮痛剤惹起性の便秘である請求項 4 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 6】 排便機能障害が機能性便秘である請求項 4 記載の排便機能障

害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 7】 排便機能障害が過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘又は慢性便秘である、請求項 6 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 8】 排便機能障害が老人性便秘である請求項 4 記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 9】 自然な排便を促進するものである請求項 1～8 のいずれか一項に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤。

【請求項 10】 排便機能障害患者の排便機能障害を治療及び／又は予防する方法であって、該患者に請求項 1～9 のいずれか一項に記載の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を、該患者の排便機能障害を治療及び／又は予防するのに十分量を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、エリスロマイシン誘導体を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤、並びに該治療及び／又は予防剤の有効量を患者に投与することからなる排便機能障害の治療及び／又は予防方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

排便はヒトが生きていくために必須の生理活動であり、排便機能が障害を受けると便秘の症状を呈し、QOLが著しく低下する。便秘は、排便の回数・量の低下ばかりではなく便の性状・排便の不完全さ・下腹部の飽満感も関連した排便困難な症状の総称である。便秘の原因は多様であり、食物摂取不足や運動不足などに起因するものの他、高齢化およびストレス社会を背景に高齢に伴う便秘、癌治療および手術で使用されるモルヒネ等の鎮痛剤が惹起する便秘、及び機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘、慢性便秘等）が年々増加している。このような便秘に対する治療としては、食事や運動に対する生活指導が行われるとともに、内科的治療として下剤を用いるのが一般的である。

しかしながら、下剤による治療では症状が一時的に改善することがあるものの、副作用として下痢、腹痛が高頻度に発現するという問題がある。慢性の便秘患者では、投薬を中断すると直ちに症状が悪化するので持続的な服用が期待されるが、下剤は持続的な投薬により薬剤耐性を生じ易く、最終的には薬剤の有効性さえ失われることもある。

### 【0 0 0 3】

下剤以外の薬剤としては、シサプリドのような消化管運動促進剤も使用されることがある。このような薬剤は、大腸運動を促進することにより便秘を改善することができると考えられている。しかしながら、シサプリドがQT延長作用に伴う突然死が懸念されて市場から撤退したことに代表されるように、このタイプの薬剤では神経作用を含めた副作用が問題になっている。

### 【0 0 0 4】

そのような副作用を回避する一つの考え方として、消化管のみに発現している受容体を介して消化管運動を促進することがある。モチリン受容体は消化管に特異性が高く分布していると考えられている消化管運動ホルモン受容体である。消化管に特異性が高い消化管運動ホルモンとしてはモチリンが知られているが、モチリンはヒトでは上部消化管運動を担う消化管運動ホルモンと考えられており（例えば、Itoh Z. Motilin and clinical application. Peptides. 1997 18: 593-608：非特許文献1）、大腸運動には作用しないことが報告されている（Bradette M, Poitras P, Boivin M. Effect of motilin and erythromycin on the motor activity of the human colon. J Gastrointest Mot 1993 5:247-251：非特許文献2）。また、近年の研究によりモチリンが大腸のアセチルコリンによる収縮を促進する事実から間接的に大腸運動に関与する可能性が示唆されているが、直接の大腸収縮促進作用はないことが報告されており（Chieppa DM, Mansi G, Rinaldi R, Serio M, Nacci C, Montagnani M, Potenza MA, De Salvia MA, Mitolo CI, Rinaldi M, Altomare DF. Effects of erythromycin on human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. Eur J Clin Invest. 2000 30:66-71：非特許文献3）、モチリンもしくはモチリンアゴニストにより排便を促進できるかどうかは不明である。また、モチリンアゴニスト作

用を有するエリスロマイシンも大腸運動を促進しないことが報告されている (Jameson JS, Rogers J, Misiewicz JJ, Raimundo AH, Henry MM. Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992 6:589-95: 非特許文献 4)。一方、同じエリスロマイシンが便秘を改善することも報告されているが (Sharma SS, Bhargava N, Mathur SC. Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation. A pilot study. *Dig Dis Sci.* 1995 40:2446-9: 非特許文献 5)、この便秘改善作用は、間接的な大腸運動促進作用とエリスロマイシンの有する抗菌作用による腸内細菌の変化との相乗効果に由来すると考えられており、抗菌作用のない又は弱いモチリンアゴニストが便秘を改善するかどうかは不明である。また、エリスロマイシンはその抗菌作用のために臨床においては便秘治療薬としての持続的な投薬に適さない薬剤である。さらには、モチリン投与をとともなう臨床研究の報告においても排便に対する促進作用は知られていない (Kamerling IM, van Haarst AD, Burggraaf J, de Kam M, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Exogenous motilin affects postprandial proximal gastric motor function and visceral sensation. *Dig Dis Sci.* 2002 47:1732-6: 非特許文献 6、Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker HC, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Dose-related effects of motilin on proximal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 16:129-35: 非特許文献 7、Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, Nieuwenhuijs VB, Portincasa P, Depoortere I, van Berge Henegouwen GP, Akkermans LM. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. *Gut.* 1998 42:830-5: 非特許文献 8、等)。

#### 【 0 0 0 5 】

このような背景から、下剤とは異なるメカニズムにより排便機能を改善、特に老人性便秘、モルヒネ等の鎮痛剤惹起性便秘、及び機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘、慢性便秘等）を改善する医薬の開発が求められている。下剤は便の性状を大きく変化させ患者に多大の負担を与えか

つ持続的な服用が有効ではないと考えられる。また、これらの便秘患者において下剤を含む既存薬が必ずしも期待するQOLの改善等の臨床効果に結びつかないことが報告されている (Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Choodnovskiy I, Miner KL. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. *Am J Med.* 1995 99:513-8、Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg.* 2001 182:11S-18S: 非特許文献9、Thorpe DM. Management of opioid-induced constipation. *Curr Pain Headache Rep.* 2001 5:237-40: 非特許文献10、Alaradi O, Barkin JS. Irritable bowel syndrome: update on pathogenesis and management. *Med Princ Pract.* 2002 11:2-17: 非特許文献11)。このような現状から、便の性状を変化させずに自然な排便を促し、持続的に排便機能を改善する薬剤が求められている。

#### 【0006】

一方、特開平6-56843号公報 (: 特許文献1) や国際公開 WO93/24509号公報 (: 特許文献2) には、特定のエリスロマイシン誘導体がモチリンアゴニスト作用を有し、上部消化管運動促進作用を有することが記載されている。また更に、そのうちの化合物の一つである8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxy-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-, (2E)-2-butenedioate (2:1) [開発コード名 GM-611 (中外製薬株式会社)、以下単に「GM-611」と称する] は、抗菌作用がエリスロマイシンと比較して弱いことが報告されており、長期の臨床使用の可能性が示唆されている (Koga H, Takanashi H, Itoh Z, Omura S. Design, SAR and pharmacology of GM-611, the first acid-stable nonpeptide motilin receptor agonist. *Drugs Future.* 2002 27:255-272: 非特許文献12)。しかしながら、これら化合物が排便回数の増加、排便量の増加等の排便機能改善作用を有することは知られていない。

#### 【0007】

##### 【特許文献1】

特開平6-56843号公報



## 【特許文献 2】

国際公開 WO 9 3 / 2 4 5 0 9 号公報

## 【非特許文献 1】

Itoh Z. Motilin and clinical application. Peptides. 1997 18:593-608

## 【非特許文献 2】

Bradette M, Poitras P, Boivin M. Effect of motilin and erythromycin on the motor activity of the human colon. J Gastrointest Mot 1993 5:247-251

## 【非特許文献 3】

Chieppa DM, Mansi G, Rinaldi R, Serio M, Nacci C, Montagnani M, Potenza MA, De Salvia MA, Mitolo CI, Rinaldi M, Altomare DF. Effects of erythromycin on human colonic circular muscle in idiopathic chronic constipation. Eur J Clin Invest. 2000 30:66-71

## 【非特許文献 4】

Jameson JS, Rogers J, Misiewicz JJ, Raimundo AH, Henry MM. Oral or intravenous erythromycin has no effect on human distal colonic motility. Aliment Pharmacol Ther. 1992 6:589-95

## 【非特許文献 5】

Sharma SS, Bhargava N, Mathur SC. Effect of oral erythromycin on colonic transit in patients with idiopathic constipation. A pilot study. Dig Dis Sci. 1995 40:2446-9

## 【非特許文献 6】

Kamerling IM, van Haarst AD, Burggraaf J, de Kam M, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Exogenous motilin affects postprandial proximal gastric motor function and visceral sensation. Dig Dis Sci. 2002 47:1732-6

## 【非特許文献 7】

Kamerling IM, Van Haarst AD, Burggraaf J, Schoemaker HC, Biemond I, Jones R, Cohen AF, Masclee AA. Dose-related effects of motilin on proximal gastrointestinal motility. Aliment Pharmacol Ther. 2002 16:129-35

【非特許文献 8】

Luiking YC, Peeters TL, Stolk MF, Nieuwenhuijs VB, Portincasa P, Depoortere I, van Berge Henegouwen GP, Akkermans LM. Motilin induces gall bladder emptying and antral contractions in the fasted state in humans. Gut. 1998 42:830-5

【非特許文献 9】

Harari D, Gurwitz JH, Avorn J, Choodnovskiy I, Minaker KL. Correlates of regular laxative use by frail elderly persons. Am J Med. 1995 99:513-8

【非特許文献 10】

Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. Am J Surg. 2001 182:11S-18S

【非特許文献 11】

Thorpe DM. Management of opioid-induced constipation. Curr Pain Headache Rep. 2001 5:237-40

【非特許文献 12】

Alaradi O, Barkin JS. Irritable bowel syndrome: update on pathogenesis and management. Med Princ Pract. 2002 11:2-17

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

上述の如く、持続的な投与に適した、下剤とは異なるメカニズムによる排便機能障害の治療及び／又は予防剤が求められていた。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、特定のエリスロマイシン誘導体が排便機能を改善し、更に持続的な投与にも適しており、

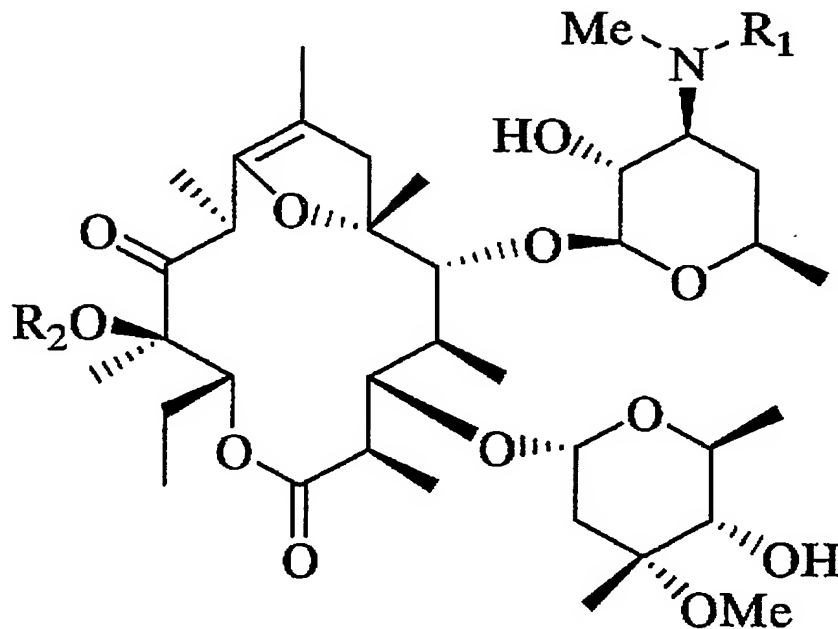
排便機能障害の治療及び／又は予防剤として好適であることを見出した。

【0010】

すなわち、本発明は、式（1）：

【0011】

【化2】



【0012】

（式中、 $R_1$  は低級アルキル基を示し、 $R_2$  は低級アルキル基を示す。）

で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤に関する。

【0013】

また、本発明は、排便機能障害患者の排便機能障害を治療及び／又は予防する方法であって、該患者に上記の式（1）で表される化合物又はその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤を、該患者の排便機能障害を治療及び／又は予防するのに十分量を投与することを含む方法にも関する。

【0014】

本発明の有効成分である上記の式（1）で表される化合物に関し、好ましい態様においては、上記の式（1）で表される化合物は $R_1$  がイソプロピル基である

。更に好ましい態様においては、上記の式(1)で表される化合物は $R_2$ がメチル基である。

#### 【0015】

本発明の対象疾患である排便機能障害に関し、好ましい態様においては、排便機能障害が便秘である。更に好ましい態様においては、排便機能障害がモルヒネ等の鎮痛剤惹起性の便秘、機能性便秘（過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘又は慢性便秘等）、又は老人性便秘である。

#### 【0016】

##### 【発明の実施の形態】

以下に本発明を更に具体的に説明する。

#### 【0017】

本発明の有効成分である式(1)で表される化合物において、 $R_1$ 、 $R_2$ はそれぞれ独立して低級アルキル基を表す。ここで、低級アルキル基とは、炭素数1から6の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。このうち、好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1から3の直鎖又は分岐鎖状のアルキル基が挙げられる。 $R_1$ の特に好ましい例としてはイソプロピル基が挙げられ、 $R_2$ の特に好ましい例としてはメチル基が挙げられる。

#### 【0018】

式(1)で表される化合物は塩を形成していてもよい。可能な塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸などの無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩が挙げられ、好ましくはフマル酸塩である。また、式(1)で表される化合物はさらに水和物を形成していてもよい。

#### 【0019】

好ましい式(1)の化合物は、 $R_1$ がイソプロピル基、 $R_2$ がメチル基である化合物、即ち、8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12

-0-methyl-N-(1-methylethyl)-11-oxoerythromycinである。より好ましくは、そのフマル酸塩の化合物、即ち、erythromycin, 8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-0-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-, (2E)-2-butenedioate (2:1) [開発コード名 GM-611 (中外製薬株式会社)、以下単に「GM-611」と称する] である。

#### 【0020】

本発明で用いられる式(1)で表される化合物は公知であり、例えば、バイオオーガニック アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg & Med Chem Lett) 4巻、11号、1347ページ、1994年、特開平6-56843号公報(WO93/24509号公報)、特開平9-100291号公報(WO97/06177号公報)、WO02/18403号公報、WO02/30943号公報等に記載の方法によって合成することができる。

#### 【0021】

本発明の対象疾患は排便機能障害である。排便機能障害とは、その原因を問わず、排便回数の減少や排便量の減少等が見られる状態を指し、具体的には便秘である。ここで便秘としては、モルヒネ等の鎮痛剤惹起性の便秘、機能性便秘(過敏性腸症候群にともなう便秘、弛緩性便秘、直腸性便秘等)、老人性便秘等が挙げられる。

#### 【0022】

本発明でいう「治療及び/又は予防剤」とは、治療、予防、又は治療及び予防のために用いられる薬剤を指し、具体的には前記対象疾患の治療、予防、病態の進展抑制(悪化防止や現状維持)等のために用いられる薬剤をいう。

#### 【0023】

本発明の排便機能障害の治療及び/又は予防剤は、自然な排便を促進するものであることが好ましい。ここで、「自然な排便」とは、便の性状が悪化しない、糞中水分含有率の上昇を伴わない、又は便が下痢状に変化しないような排便をいう。

#### 【0024】

本発明の医薬組成物は、有効成分である式(1)で表される化合物に、投与経

路に応じて、生理的に許容される固体または液体の製剤担体を配合し、各種の剤形に調製することができる。投与経路には、経口投与、静脈注射などの非経口投与、徐放性製剤による徐放性投与、および局所投与カテーテルなどによる局所投与がある。製剤担体には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、安定化剤、油脂および溶剤がある。剤形には、錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、水剤、シロップ剤、懸濁剤、乳濁剤および注射剤がある。

#### 【0025】

本発明の式(1)で表される化合物の投与量は、患者の年齢、疾患の種類、症状の重篤度、投与経路などによって適宜選択されるが、一日あたり成人で、例えば1~1000mg、好ましくは5~400mgである。具体的には、特に好ましい化合物であるGM-611を投与するにあたっては、10mg~40mgが好ましい。この量は、1回に纏めて投与してもよく、数回に分けて投与してもよい。

#### 【0026】

##### 【実施例】

以下の実施例においては、式(1)で表される化合物として、WO02/18403号公報及びWO02/30943号公報に記載の方法に従って中外製薬株式会社にて合成したGM-611 (erythromycin, 8,9-didehydro-N-demethyl-9-deoxo-6,11-dideoxy-6,9-epoxy-12-O-methyl N-(1-methylethyl)-11-oxo-, (2E)-2-butenedioate (2:1)) を用いた。

##### 実施例1: GM-611の正常ウサギに対する排便促進作用

GM-611と下剤との作用の違いを検討するために、下剤としてセンノシド(センノサイド液(商品名)、大正薬品工業(株))を用いて排便促進作用を比較検討した。具体的には、正常ウサギにGM-611およびセンノシドを経口投与し、そのときの糞量および糞中水分含量を測定した。正常ウサギ(Kb1:JW)に各群13-15例でvehicle (3 w/v%アラビアゴム懸濁液)もしくはGM-611 1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、または、vehicle (精製水)もしくはセンノシド 12 mg/kg、24 mg/kg、48 mg/kgを経口投与し、投与後4時間毎

の糞量を8時間後まで測定した。また、採取した糞をドライオープンで乾燥後 (20° C、24時間以上) 秤量し乾燥重量を測定し、糞中水分含有率 (%、((糞湿重量[g] - 糞乾燥重量[g]) / 糞湿重量 [g]) X 100) を算出した。

〔結果〕

GM-611は、投与後0-4時間の糞量を用量依存的に増加させたが (図1 ; \*P<0.05 vs vehicle group by Shirley-Williams' test、n=13)、糞中水分含量に影響を与えなかった (図2 ; n=10-13)。一方、センノシドも糞量を用量依存的に増加させたがその作用は遅延する傾向 (投与後4-8時間で顕著に認められた) を示し (図3 ; \*P<0.05 vs vehicle group by Shirley-Williams' test、n=13-15)、このときの糞中水分含量は用量依存的に増加した (図4 ; \*P<0.05 vs vehicle group by Dunnett' s test、n=8-15)。これらの結果から、センノシドは糞中水分含有率の上昇を伴った排便、すなわち、糞を下痢状にして排便を促進させるのに対し、GM-611は糞中水分含有率の上昇を伴わない自然な排便を促進することが示された。

実施例2 : GM-611のモルヒネによる排便機能障害に対する改善作用

排便機能障害に対する作用は、モルヒネにより排便機能障害を引き起こしたモデル動物を用いて検討することができる。GM-611の排便機能障害に対する作用を評価するため、モルヒネ (アンベック注 (商品名)、大日本製薬 (株)) 皮下投与により排便機能障害を誘発したウサギを用いて、その排便量に対する作用を検討した。ウサギ (Kb1 : JW) にvehicle (生理食塩水) もしくはモルヒネ1 mg/kgを皮下投与し30分間給餌 (摂餌刺激) した後、vehicle (3 w/v%アラビアゴム懸濁液) もしくはGM-611を1.25 mg/kg、2.5 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kgの用量で経口投与した。投与後2.5時間までの糞量を測定し (各群11例)、モルヒネによる排便機能障害に対する改善効果を検討した。

〔結果〕

結果を図5に示す (#P<0.05 by Student' s t-test、\*P<0.05 vs モルヒネ (1 mg/kg) 処置群 by Williams' test)。モルヒネ投与によって摂餌刺激に伴う排便が有意に抑制されることから、本モデルで排便機能障害が引き起こされてい

ることが示された。GM-611はモルヒネによる排便機能障害を用量依存的に改善し、最高用量(20 mg/kg)での排便量は排便機能障害のないモルヒネ無投与群と同等であった。以上の結果から、GM-611は、排便機能障害に対して改善作用を有することが示された。

#### 実施例3: GM-611の正常イヌに対する排便促進作用

ウサギでの検討に加えて、正常イヌに対するGM-611の排便促進作用についても検討した。胃内投与用のカテーテルを手術により留置したビーグル犬5頭(中外製薬株式会社、8.3-9.9 kg、雄2頭、雌3頭)に、午前9時に固形飼料(CD-5(日本クレア(株)、約250 g)を給餌し、給餌直後の排便を観察した。1時間以内に排便がみられた個体に対して、給餌1時間後にvehicle(3 w/v%アラビアゴム懸濁液)もしくはGM-611 0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kgをカテーテルより胃内投与し、投与後から初回排便までの時間を測定した。

##### [結果]

結果を図6に示す(\* $P < 0.05$  vs vehicle group by Dunnett's test,  $n=5$ )。GM-611は、用量依存的に投与後の初回排便までの時間を短縮させた。また、その時の糞は下痢状のものではなかった。これらの結果から、GM-611はイヌにおいても排便促進作用を有することが示された。

#### 実施例4: GM-611の健常人に対する排便促進作用

GM-611の第I相反復経口投与試験にて、GM-611が排便促進作用について検討した。健常人男性に対し、各群6例でPlaceboもしくはGM-611 5 mg, 10 mg, 20 mg, 1日3回、毎食30分前に150 mLの水とともに10日間経口投与(ただし、投与1日目および10日目は朝食前の1回投与)し、投与期間中の排便状況を調査した。排便促進効果は1日あたりの排便回数、1回以上の排便があった日数(有排便日数)および便の性状(水様下痢、泥状下痢、泥状軟便、有形軟便、普通便、硬い便、非常に硬い便)により検討した。なお、本試験は被験者を各投与群に無作為に割り付け、二重盲検法にて実施した。

##### [結果]



結果を図 7 に示す。GM-611 投与群 (5, 10, 20 mg 群) と Placebo 投与群の有排便日数において、Placebo 投与群の有排便日数が平均 6.0 日なのに対し、GM-611 投与群全体では 8.2 日と有意な増加が認められた ( $p=0.012$ )。また、1 日あたりの平均排便回数では、Placebo 投与群の 0.7 回に対し、GM-611 投与群では 1.0 回と、GM-611 投与群にて増加傾向を認めた。また、便の性状では Placebo 投与群と GM-611 投与群にて変化は認められなかった。以上の結果から、GM-611 は便を下痢状に変化させることなく、健常人 (男性) の排便を促進することが示唆された。

### 【0 0 2 7】

#### 【発明の効果】

前記の実施例に示されたとおり、式 (1) で表されるエリスロマイシン誘導体が排便機能障害の改善作用を有し、それをヒトにおいて臨床的に発揮するということが、本発明者らにより初めて見い出された。また、この排便機能障害の改善作用は、下剤とは異なって、自然な排便の促進であることも示された。更に、本発明の式 (1) で表される化合物は、その抗菌作用がエリスロマイシンよりも弱く、長期の臨床使用にも向いている。これらに示されたとおり、本発明により、排便機能障害に対して安全で、優れた治療及び／又は予防効果を示す薬剤が提供される。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を正常ウサギに投与した際の、糞量を測定した結果の一例である。

【図 2】 本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を正常ウサギに投与した際の、糞中水分含有率を測定した結果の一例である。

【図 3】 下剤であるセンノシド (陽性対照) を正常ウサギに投与した際の、糞量を測定した結果の一例である。

【図 4】 下剤であるセンノシド (陽性対照) を正常ウサギに投与した際の、糞中水分含有率を測定した結果の一例である。

【図 5】 本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤をモルヒネにより排便機

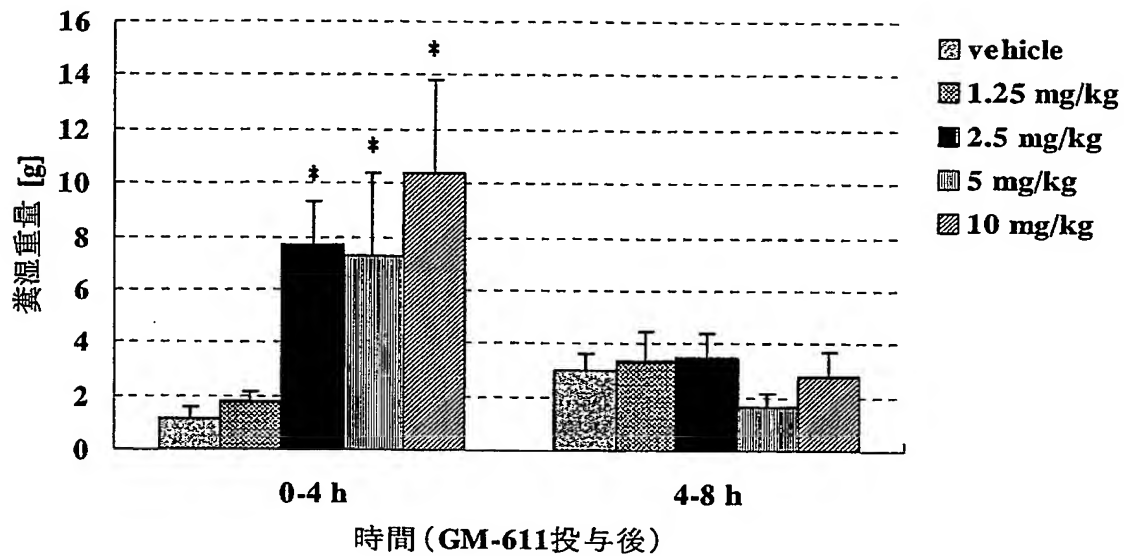
能障害を誘発したウサギに投与した際の、排便量を測定した結果の一例である。

【図 6】本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤をイヌに投与した際の、初回排便までの時間を測定した結果の一例である。

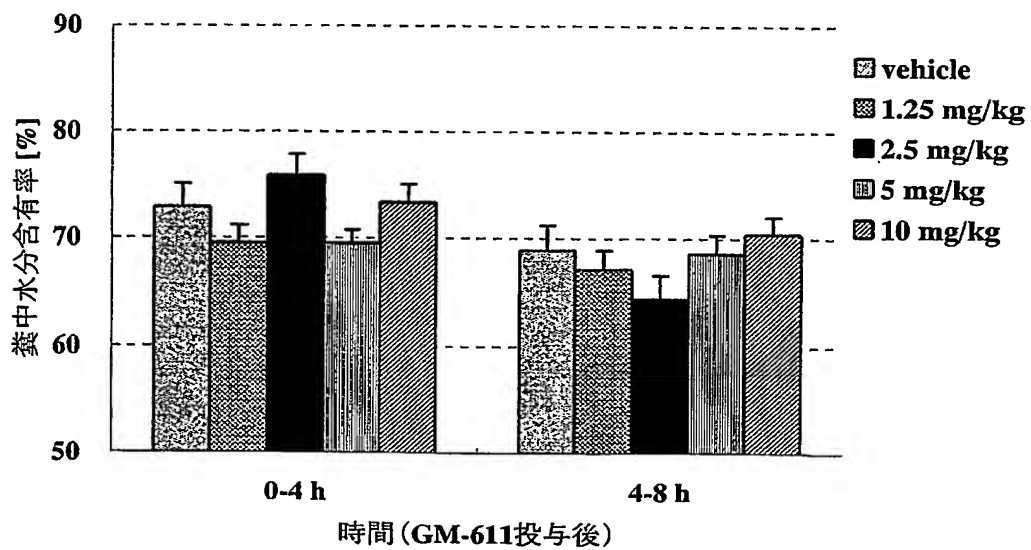
【図 7】本発明の排便機能障害の治療及び／又は予防剤を健常人に投与した際の、1日毎の排便回数の変化を測定した結果の一例である。

【書類名】 図面

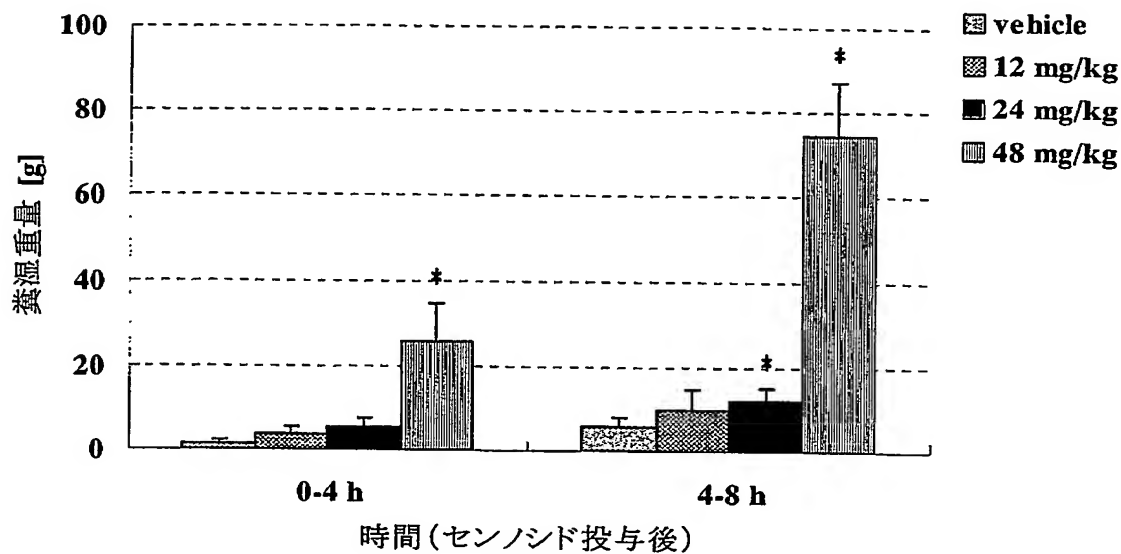
【図 1】



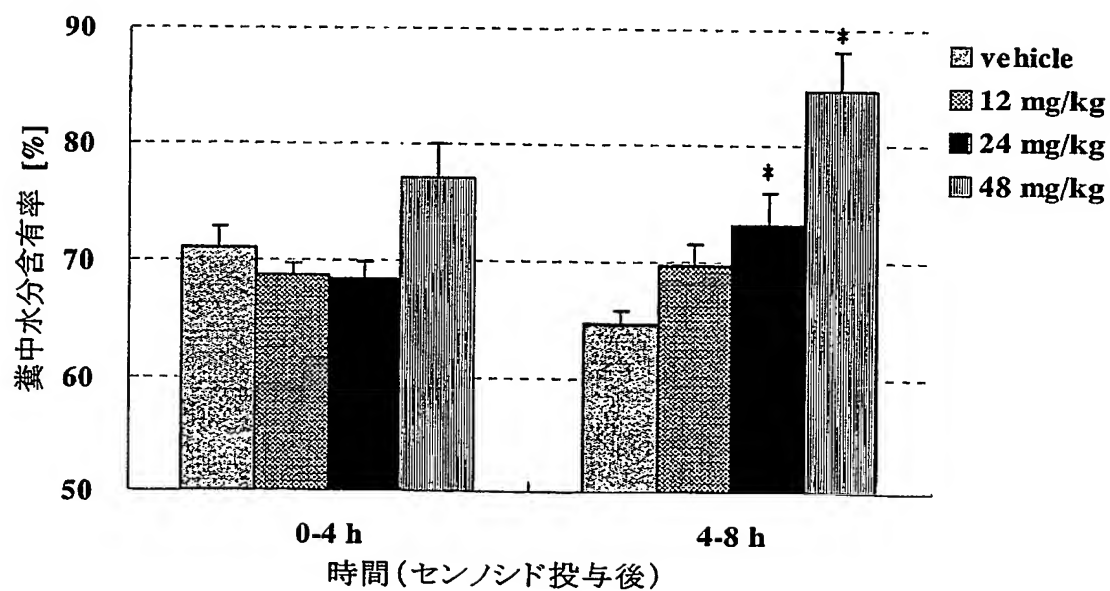
【図 2】



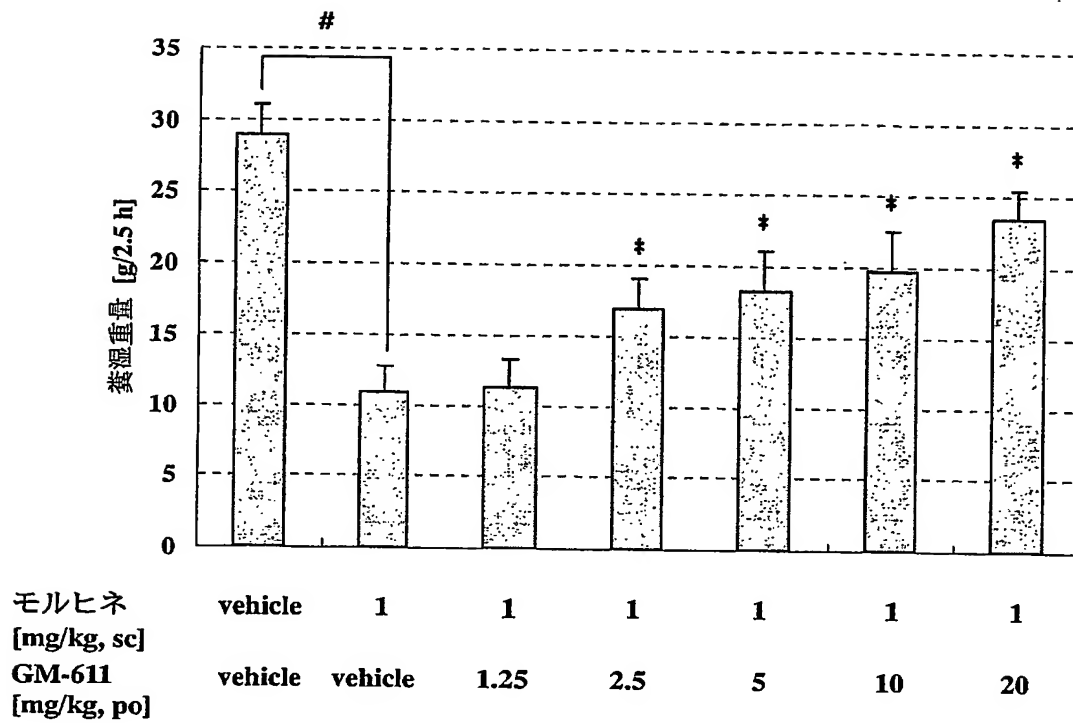
【図 3】



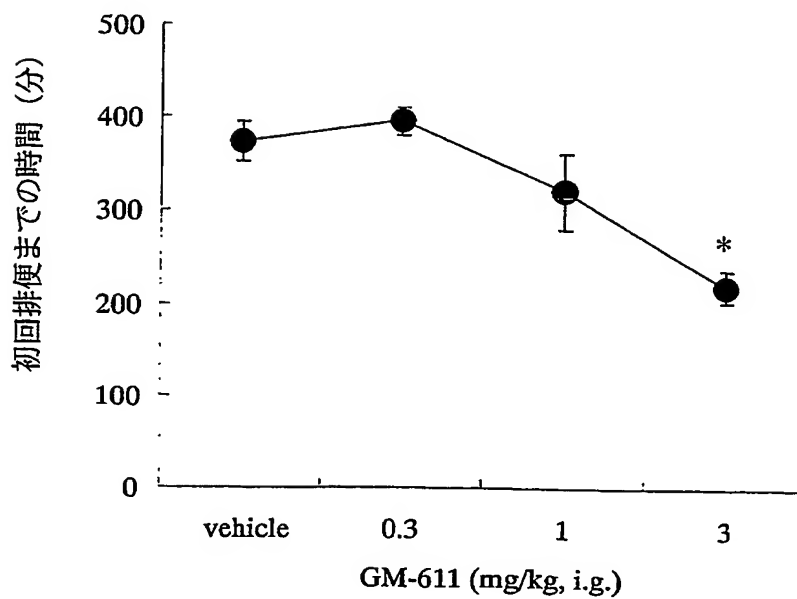
【図 4】



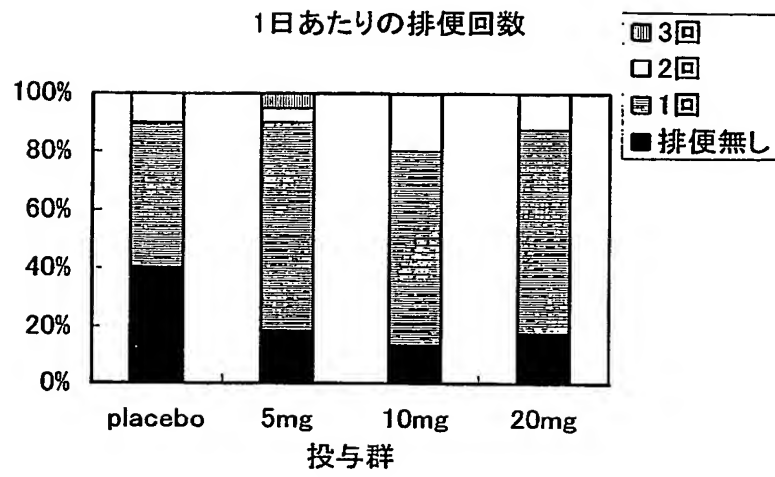
【図 5】



【図 6】



【図 7】



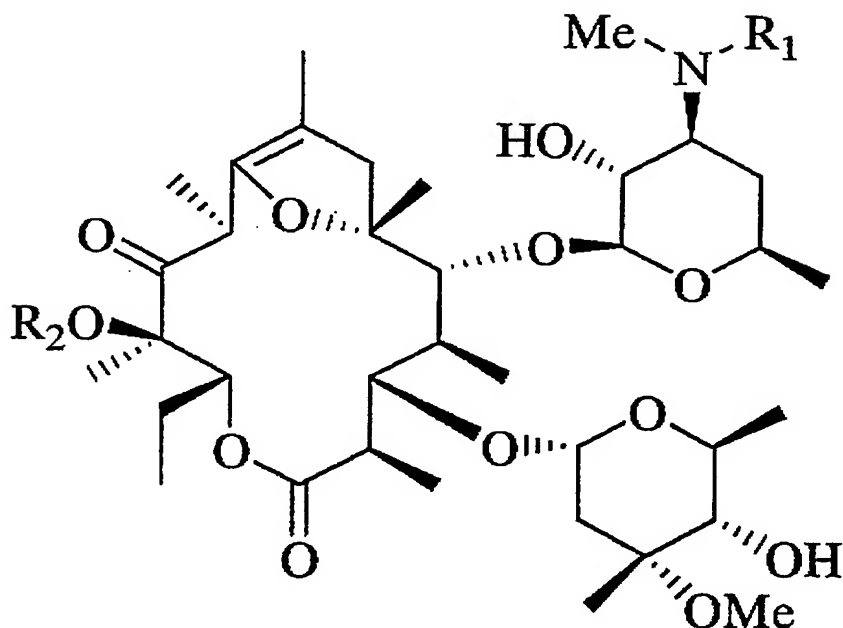
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 持続的な投与に適した、下剤とは異なるメカニズムによる排便機能障害の治療及び／又は予防剤を提供する。

【解決手段】 式（１）：

【化１】



（式中、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示し、R<sub>2</sub>は低級アルキル基を示す。）

で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩を有効成分とする排便機能障害の治療及び／又は予防剤。上記式（１）で表されるエリスロマイシン誘導体は排便機能障害の改善作用を有し、また、この排便機能障害の改善作用は、下剤とは異なって、自然な排便の促進である。更に、上記式（１）で表される化合物は、その抗菌作用がエリスロマイシンよりも弱く、長期の臨床使用にも向いている。従って、本発明により、排便機能障害に対して安全で、優れた治療及び／又は予防効果を示す薬剤が提供される。

【選択図】 なし

特願 2002-311284

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003311]

1. 変更年月日

1990年 9月 5日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都北区浮間5丁目5番1号

氏 名

中外製薬株式会社



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**